

Побочные реакции при лечении пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких и возможности их решения

Е.Б. Владимирова[✉], Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева, С.А. Касимцева, Е.И. Шепихин, Т.Г. Смирнова, Н.Н. Макарьянц

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить нежелательные побочные реакции (НПР), развивающиеся в результате комплексной антибактериальной терапии у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (НТМЛ), и определить методы их устранения без ущерба эффективности лечения НТМЛ. **Материалы и методы.** В ФГБНУ ЦНИИТ обследованы 147 пациентов с подтвержденным НТМЛ, по поводу которого они получали лечение в соответствии с результатами лекарственной чувствительности возбудителя. Перед началом и в процессе лечения выполнялись исследование клинического, биохимического анализов крови, анализа мочи, электрокардиография, определялась функция внешнего дыхания, проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.

Результаты. В условиях проводимой антимикробной терапии (АМТ) по поводу НТМЛ у 41 (27,9%) пациента развились НПР. Наиболее частые неблагоприятные побочные реакции – в виде крапивницы, тошнота, рвота, артралгии, нефро- и ототоксические реакции; 34 (82,9%) пациентам потребовалась коррекция лечения без отмены АМТ и только в 7 (17,1%) случаях АМТ отменена. Полностью курс поликомпонентной АМТ завершен 124 (84,4%) больным с НТМЛ. Разработан алгоритм мониторинга терапии пациентов с НТМЛ с позиции предупреждения НПР. Определены категории пациентов с потенциальными рисками развития НПР в условиях АМТ. Пациенты без развития НПР имели положительную рентгенологическую динамику в 27,9% случаев, конверсию мокроты – в 42%. Больные с НПР имели положительную клиническую динамику в 39% случаев, рентгенологическую – в 31,7% случаев, конверсию мокроты – в 36,6% случаев.

Заключение. Остается высокой частота развития НПР при назначении комплексной АМТ больным с НТМЛ. Коморбидный фон пациента – основной фактор риска развития НПР при назначении поликомпонентной АМТ. Многофакторный анализ эффективности лечения пациентов с НТМЛ продемонстрировал сопоставимые данные среди принимающих комплексную АМТ и получающих только альтернативные методы лечения. Успех лечения НТМЛ зависит от комплексного персонализированного подхода.

Ключевые слова: нетуберкулезный микобактериоз легких, нежелательные побочные реакции, лечение, эффективность

Для цитирования: Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Касимцева С.А., Шепихин Е.И., Смирнова Т.Г., Макарьянц Н.Н. Побочные реакции при лечении пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких и возможности их решения. Терапевтический архив. 2024;96(11):1049–1055. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202992

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В последние десятилетия отмечается стремительный рост заболеваемости и распространенности нетуберкулезного микобактериоза легких (НТМЛ) во всем мире [1]. Лечение больных с НТМЛ требует назначения продолжительного курса многокомпонентной химиотерапии, что является сложной задачей, учитывая природную устойчивость нетуберкулезных микобактерий (НТМБ). Комплекс антибактериальной терапии variabelен и зависит от штамма НТМБ, формы заболевания, лекарственной

чувствительности возбудителя и сопутствующих заболеваний пациента, зачастую ограничивающих применение того или иного препарата [2]. Режимы антимикробной терапии (АМТ) требуют использования нескольких противомикробных препаратов, что нередко ведет к развитию клинически значимых нежелательных побочных реакций (НПР) [3, 4]. Даже при удачно подобранной схеме антибактериальной терапии результаты лечения часто неоптимальны, и повторное заражение другим видом НТМБ является обычным явлением. По данным британских

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Владимирова Елена Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения. E-mail: velebor@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр.

Зайцева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

Касимцева Светлана Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

Шепихин Евгений Игоревич – аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

Смирнова Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, зав. отд. микробиологии

Макарьянц Наталья Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, врач-пульмонолог высшей категории

[✉]Elena B. Vladimirova. E-mail: velebor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5050-5360

Evgene I. Shmelev. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Anna S. Zaytseva. ORCID: 0000-0001-7155-5730

Svetlana A. Kasimtseva. ORCID: 0000-0001-5303-443X

Evgeny I. Shchepikhin. ORCID: 0000-0002-9146-0904

Tatiana G. Smirnova. ORCID: 0000-0003-2886-1745

Natalia N. Makaryants. ORCID: 0000-0002-6390-8759

Adverse reactions in the treatment of patients with non-tuberculous lung mycobacterial pulmonary disease and the possibility of their solution

Elena B. Vladimirova[✉], Evgene I. Shmelev, Anna S. Zaytseva, Svetlana A. Kasimtseva, Evgeniy I. Shchepikhin, Tatiana G. Smirnova, Natalia N. Makaryants

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the adverse reactions that develop as a result of complex antibiotic therapy in patients with non-tuberculous lung mycobacterial (NTML) and to determine methods for their elimination without compromising the effectiveness of NTML treatment.

Materials and methods. Examined 147 patients with confirmed NTML, for which they received treatment in accordance with the results of drug susceptibility of the pathogen. Before and during treatment, a study of clinical, biochemical blood tests, urinalysis, electrocardiogram, external respiration function, ultrasound of the abdominal organs and kidneys was performed.

Results. Under the conditions of antimicrobial therapy (AMT) for non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs, 41 (27.9%) patients developed adverse drug reaction (ADR). The most frequent adverse reactions were: allergic reactions in the form of urticaria, nausea, vomiting, arthralgia, nephro- and ototoxic reactions; 34 (82.9%) patients required treatment adjustment without discontinuation of AMT, and only in 7 (17.1%) cases, AMT was discontinued. A full course of multicomponent AMT was completed in 124 (84.4%) patients with NTML. An algorithm for monitoring therapy in NTML patients from the standpoint of preventing ADR has been developed. The categories of patients with potential risks of developing ADR under AMT were determined. Patients without the development of ADR had a positive radiological dynamics in 27.9% of cases, sputum conversion – in 42%. Patients with ADR had positive clinical dynamics in 39% of cases, radiological – in 31.7% of cases, sputum conversion – in 36.6% of cases.

Conclusion. The incidence of ADR development remains high when complex AMT is administered to patients with NTML. The patient's comorbid background is the main risk factor for the development of ADR when prescribing multicomponent AMT. A multivariate analysis of the effectiveness of treatment in NTML patients showed comparable data among patients taking complex AMT and receiving only alternative therapies. The success of NTML treatment depends on a comprehensive personalized approach.

Keywords: non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease, adverse reactions, treatment, efficacy

For citation: Vladimirova EB, Shmelev EI, Zaytseva AS, Kasimtseva SA, Shchepikhin EI, Smirnova TG, Makaryants NN. Adverse reactions in the treatment of patients with non-tuberculous lung mycobacterial pulmonary disease and the possibility of their solution. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1049–1055. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202992

ученых, эффективность лечения микобактериоза легких, вызванных *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium xenopi*, составляет 28% [5]. Другие исследователи указывают, что эффективность терапии НТМЛ, вызванного *Mycobacterium abscessus*, варьирует в диапазоне 30–50%, при MAC – 50–70% и для *M. malmoense* и *Mycobacterium kansasii* – 80–90% [6]. Одной из основных причин низкой эффективности лечения больных с НТМЛ является частое развитие НПР при длительной (более 12 мес после конверсии мокроты) поликомпонентной АМТ [7–9]. Согласно терминологии, разработанной Всемирной организацией здравоохранения, НПР определяется как любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственных средств в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики [10]. НПР лекарственных веществ многообразны по своим клиническим проявлениям, механизмам и частоте возникновения. Нежелательные реакции, возникающие у пациентов с НТМЛ в условиях применения комплексной АМТ, проявляются в виде токсических эффектов, вызванных химическими изменениями в клетках тканей, иммуноопосредованных реакций и биологических эффектов, обусловленных изменением бактериальной флоры в организме. По своей восприимчивости к АМТ пациенты неодинаковы. Это связано с генетически обусловленным индивидуальным различием в составе ферментов и белков, в иммунологической реактивности макроорганизма или с результатом последствий болезни. Имеет значение не только вид антибактериального препарата, но и сочетание антимикробных препаратов. Некоторые антибиотики способны вызывать необратимые повреждения определенных тканей, особенно если прием препарата долгосрочен, другие вызывают нарушение лишь у части пациентов. Вовлекаться могут практически любые органы и системы. В настоящее время недостаточно известно о конкретных механизмах развития побочных реакций, но по мере по-

лучения информации, накопления опыта лечения НТМЛ можно будет предупредить или уменьшить частоту развития нежелательных реакций при проведении поликомпонентной АМТ у данных пациентов.

Цель – изучить НПР, развивающиеся в результате комплексной антибактериальной терапии у пациентов с НТМЛ, и определить методы их устранения без ущерба эффективности лечения НТМЛ.

Материалы и методы

В ФГБНУ ЦНИИТ обследованы 147 пациентов с подтвержденным НТМЛ, по поводу которого они получали лечение. Диагноз установлен на основании международных критериев ATS/ERS/ESCMID/IDSA [11]. Во всех случаях выявления в диагностическом материале НТМБ определялась их чувствительность к антимикробным препаратам с целью дальнейшего выбора лечебной комбинации. Спектр выявляемых НТМБ представлен в основном медленно растущими видами возбудителя (93% пациентов), и первое место среди них занимали MAC, которые мы обнаружили у 53% больных. Примерно в равных частях (16 и 18% случаев) в диагностическом материале определяли *Mycobacterium intracellulare* и *M. kansasii*, существенно реже – *M. xenopi* (в 3% случаев). Быстро растущие НТМБ (*Mycobacterium chelonae abscessus* и *Mycobacterium fortuitum*) выявлены у 7% больных (рис. 1).

Среди всех пациентов с установленным диагнозом НТМЛ женщин – 63%, мужчин – 37%. Средний возраст пациентов с НТМЛ составил 53 года (36:63).

В соответствии с результатами лекарственной чувствительности вида возбудителя пациентам назначалась комбинированная антибактериальная терапия. Перед началом и в процессе лечения выполнялось исследование клинического, биохимического (общий белок, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, γ-глутамилтранспептидаза, общий билирубин, мочевины,

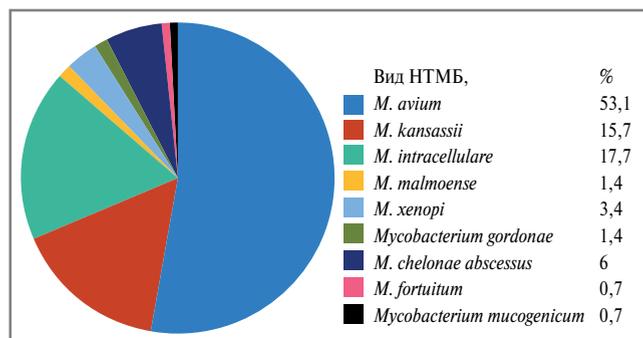


Рис. 1. Виды НТМБ у пациентов с НТМЛ (%).

Fig. 1. Types of non-tuberculous mycobacteria in patients with NTML (%).

Таблица 1. Виды НТМБ у пациентов с микобактериозом легких и у пациентов с развитием НПР в условиях комбинированного лечения

Table 1. Types of nontuberculous mycobacteria in patients with NTML and in patients with the development of ADR in conditions of combined treatment

Вид НТМБ	Общее число пациентов (n=147), абс. (%)	Число пациентов с НПР (n=41), абс. (%)
MAC	78 (53,1)	25 (61)
<i>M. kansasii</i>	23 (15,7)	5 (12,2)
<i>M. intracellulare</i>	26 (17,7)	4 (9,8)
<i>M. malmoense</i>	2 (1,4)	1 (2,4)
<i>M. xenopi</i>	5 (3,4)	2 (4,9)
<i>M. gordonae</i>	2 (1,4)	–
<i>M. chelonae abscessus</i>	9 (6)	4 (9,8)
<i>M. fortuitum</i>	1 (0,7)	–
<i>M. mucogenicum</i>	1 (0,7)	–

креатинин крови) анализов крови, анализов мочи, электрокардиография (ЭКГ), изучалась функция внешнего дыхания, проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек. Перед решением об инициации лечения у пациента выяснен весь спектр имеющихся у него сопутствующих заболеваний, назначалась консультация соответствующих специалистов. По рекомендации последних выполнялся необходимый комплекс обследования для оценки степени компенсации сопутствующих заболеваний и коррекции их базисной терапии. Решение о начале АМТ обсуждалось с пациентом.

Результаты

Из 147 пациентов 16 (10,9%) поликомпонентная АМТ не проводилась в связи с наличием высокого риска развития НПР, о факторах которого будет сказано ниже, у 41 (27,9%) пациента развились НПР в условиях проводимой АМТ. Средний возраст пациентов с НПР при АМТ НТМЛ составил 59 (53,5; 65,75) лет. НПР в условиях поликомпонентной АМТ по поводу НТМЛ чаще развивались у женщин (83%), тогда как у мужчин – только в 17% случаев.

В табл. 1 представлен спектр НТМБ у пациентов, получавших лечение по поводу НТМЛ, и у пациентов с развитием НПР в условиях АМТ.

Таблица 2. Частота развития НПР в условиях АМТ
Table 2. The incidence of adverse drug reaction (ADR) in conditions of antimicrobial therapy (AMT)

Побочная реакция	Число НПР (n=41), абс. (%)	Основные препараты, вызывающие данную НПР
Крапивница	6 (14,6)	• Рифампицин • Пиразинамид • Изониазид • Хемомицин
Микрогематурия/снижение СКФ	5 (12,2)/2 (4,9)	• Амикацин
Неприятные ощущения за грудиной	4 (9,8)	• Левофлоксацин • Азитромицин • Изониазид
Повышение АД/гипотония	5 (12,2)/2 (4,9)	• Кларитромицин • Линезолид
Депрессия ST/элевация ST	5 (12,2)/2 (4,9)	• Левофлоксацин • Изониазид/ • азитромицин
Удлинение QT	4 (9,8)	• Левофлоксацин
Отрицательный зубец T	4 (9,8)	• Левофлоксацин • Изониазид
Эозинофилия	7 (17,1)	• Рифампицин • Пиразинамид • Линезолид
Гастралгия	5 (12,2)	• Азитромицин • Протионамид
Тошнота, рвота	8 (19,5)	• Рифампицин • Этамбутол • Левофлоксацин • Кларитромицин • Протионамид
Диарея	2 (4,9)	• Азитромицин • Левофлоксацин
Повышение трансаминаз	5 (12,2)	• Рифампицин • Этамбутол • Кларитромицин
Снижение слуха	5 (12,2)	• Амикацин
Нейропатия	3 (7,3)	• Амикацин • Моксифлоксацин
Головная боль	4 (9,8)	• Протионамид
Головокружение	3 (7,3)	• Линезолид • Протионамид
Панцитопения	1 (2,4)	• Азитромицин • Моксифлоксацин • Амикацин
Гриппоподобный синдром	4 (9,8)	• Рифабутин • Этамбутол
Артралгии	5 (12,2)	• Моксифлоксацин

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3, 5, и 6: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление.

Основная сложность проведения полноценного курса терапии связана с плохой переносимостью лечения у части пациентов. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями оказались аллергические реакции в виде крапивницы, тошнота, рвота, артралгии, нефро- и ототок-

Таблица 3. НПР и их проявления при приеме различных antimicrobials препаратов
Table 3. ADR and their manifestations when taking various antimicrobial drugs

Препарат	НПР	Симптомы	Лабораторный и инструментальный мониторинг
Макролиды	<ul style="list-style-type: none"> • Диспепсия • Кардиотоксичность 	<ul style="list-style-type: none"> • Гастралгия • Аритмии • Неприятные ощущения в области сердца 	<ul style="list-style-type: none"> • Консультация гастроэнтеролога • ЭКГ: удлинение интервала QT, аритмии
Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> • Артралгии • Кардиотоксичность • Гепатит • Фотосенсибилизация 	<ul style="list-style-type: none"> • Боли в суставах • Аритмии • Боли в правом подреберье • Диспепсия • Гиперемия и зуд кожи 	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование мочевой кислоты • ЭКГ ежемесячно • Билирубин ежемесячно • Трансаминазы ежемесячно • УЗИ по потребности
Аминогликозиды	<ul style="list-style-type: none"> • Ототоксичность • Нефротоксичность • Электролитные нарушения 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение, изменение слуха • Олигурия, жажда, отеки, тошнота 	<ul style="list-style-type: none"> • Аудиограмма ежемесячно • ОАМ • СКФ • Креатинин ежемесячно • Кальций, магний, калий
Рифампицин	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатит • Цитопении • Гиперчувствительность 	<ul style="list-style-type: none"> • Боли в правом подреберье • Диспепсия 	<ul style="list-style-type: none"> • Билирубин ежемесячно • Трансаминазы ежемесячно • УЗИ по потребности • Общий анализ крови • Клинический мониторинг
Изониазид	<ul style="list-style-type: none"> • Нейротоксичность • Гепатотоксичность • Кардиотоксичность 	<ul style="list-style-type: none"> • Головная боль • Головокружение • Боли в правом подреберье • Диспепсия • Боли в области сердца 	<ul style="list-style-type: none"> • Осмотр невролога • Билирубин ежемесячно • Трансаминазы ежемесячно • УЗИ по потребности • ЭКГ
Этамбутол	<ul style="list-style-type: none"> • Неврит зрительного нерва • Нейропатия 	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение зрения 	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование глазного дна офтальмологом • Консультация невролога
Этионамид	<ul style="list-style-type: none"> • Тошнота • Рвота • Гепатит 	<ul style="list-style-type: none"> • Боли в правом подреберье • Диспепсия 	<ul style="list-style-type: none"> • Билирубин ежемесячно • Трансаминазы ежемесячно • УЗИ по потребности
Линезолид	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения состава электролитов • Миелосупрессия • Периферическая нейропатия • Оптическая нейропатия 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабость, усталость, крампи, тревожность • Анемия, лейкопения, панцитопения • Пара-, гиперстезии. • Изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, дефекты полей зрения 	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно • Клинический анализ крови ежемесячно • Консультация невролога • Консультация офтальмолога

Примечание. ОАМ – общий анализ мочи.

сические реакции. В нашем исследовании НПР развились у 41 (27,9%) больного. Частота НПР при различных комбинациях АМТ отражена в **табл. 2**.

Чаще всего (у 34 больных – 82,9%) НПР являлись умеренно выраженными и устранялись без отмены АМТ: коррекцией дозы антибактериального препарата, назначением терапии сопровождения. Зачастую нам сложно определить, какой из препаратов вызвал ту или иную реакцию. В первую очередь мы исключали иные причины, которые могли бы вызвать такого типа реакции. В **табл. 3** представлены прогнозируемые НПР и их проявления.

С учетом опыта лечения пациентов с НТМЛ нами разработан алгоритм мониторинга терапии с позиции предупреждения НПР (**рис. 2**).

При выявлении признаков непереносимости антибактериальных препаратов проводилась соответствующая кор-

рекция терапии. В нашем исследовании из 147 пациентов у 41 определялись НПР, среди них 34 (82,9%) пациентам потребовалась коррекция лечения без отмены АМТ, и только в 7 (17,1%) случаях АМТ отменена и проводились альтернативные методы лечения, направленные на устранение основных патогномических механизмов патологического процесса.

В **табл. 4** продемонстрированы виды проводимой коррекции лечения среди пациентов с плохой переносимостью АМТ.

В **табл. 5** отражены методы коррекции НПР и показаны к отмене вызывающего их препарата.

Частота клинико-лабораторного мониторинга являлась индивидуальной в зависимости от возраста пациента, сопутствующих заболеваний, одновременно принимаемых препаратов, их взаимодействия. Мы считаем целесообразным выбирать антибактериальный препарат и его дозы у лиц с высоким индексом коморбидности в соответствии

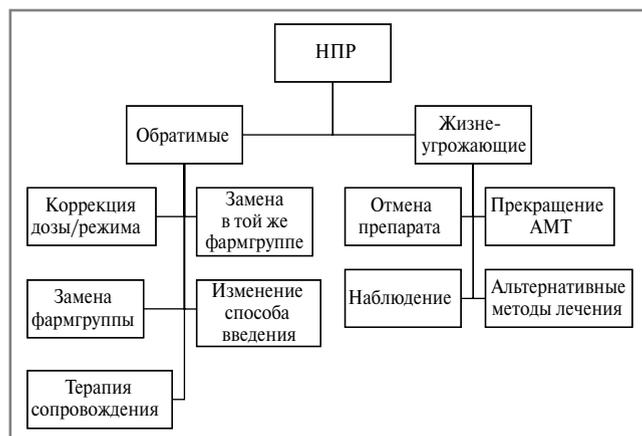


Рис. 2. Алгоритм мониторинга НПР при лечении НТМЛ.

Fig. 2. Algorithm for monitoring ADR in the treatment of NTML.

Таблица 4. Виды коррекции поликомпонентной АМТ у пациентов с НПР

Table 4. Types of correction of multicomponent AMT in patients with ADR

Вид коррекции	Частота (n=41), абс. (%)
Отмена всего комплекса АМТ	7 (17,1)
Отмена отдельного препарата	9 (22)
Замена препарата	14 (34,2)
Изменение способа введения препарата	4 (9,8)
Изменение режима АМТ	4 (9,8)

с имеющимися клиническими рекомендациями. В табл. 6 представлены рекомендуемые дозы основных используемых препаратов и их коррекция.

Очень важным аспектом терапевтической курации пациента с НТМЛ является его просвещение в отношении потенциальных НПР. Тогда пациент становится активным участником лечебного процесса, он заинтересован, умеет оценивать свое состояние, НПР выявляются своевременно, быстро устраняются, что повышает шансы успешного завершения лечения.

Как известно, эффективность терапии пациентов с НТМЛ оценивается по нескольким компонентам: конверсия мокроты, клиническое улучшение в виде уменьшения кашля, выделение мокроты, одышки и положительной динамики в легких на компьютерной томографии органов грудной клетки. В табл. 7 мы приводим собственные данные об эффективности терапии НТМЛ у пациентов с различной переносимостью комбинированной антибиотикотерапии и у пациентов, в лечении которых она не использовалась.

Как видно из представленного материала, клинически успешно леченные пациенты без развития НПР имели положительную рентгенологическую динамику лишь в 27,9% случаев, а конверсия мокроты произошла у 42% больных. Пациенты с НПР, продолжающие получать АМТ, демонстрировали похожие результаты по рентген-лабораторным показателям, однако клинический эффект в виде уменьшения жалоб респираторного характера у них выражен меньше и наблюдался только в 39% случаев. Интересным и неожиданным для нас оказался тот факт, что у пациентов, не получавших антибактериальную терапию по причине

наличия факторов риска развития жизнеугрожающих НПР, положительная рентгенологическая динамика и конверсия мокроты выявлялись чаще (в 43,8% случаев), а уменьшение клинических симптомов заболевания наблюдалось у 1/2 больных.

Успех лечения лиц с НТМЛ, на наш взгляд, во многом зависит от возможности прогноза индивидуальной переносимости пациентом сочетания нескольких антибактериальных препаратов. Накопленный нами опыт лечения больных с НТМЛ позволил определить категории пациентов с потенциальными рисками развития НПР (табл. 8).

Как видно из табл. 8, коморбидная патология и недостаточная масса тела являлись наиболее частыми причинами развития НПР и невозможности назначения и проведения полного курса комплексной АМТ. Реже всего определялась поливалентная лекарственная аллергия, однако по степени выраженности проявлений побочных реакций это оказались наиболее уязвимые больные.

Таким пациентам рекомендованы альтернативные методы лечения, которые включали применение мукоактивных препаратов, кинезитерапию: постуральный дренаж, перкуссионный массаж грудной клетки, использование специальных дыхательных тренажеров с PEP-системами (положительное давление на выдохе), флаттеров для облегчения откашливания; дыхательные упражнения; оптимальный режим питания (сбалансированная диета, при необходимости дополнительной нутритивная поддержка – питательные смеси для энтерального питания); оптимальный питьевой режим (употребление большого количества жидкости).

Таким образом, нами определены контингенты пациентов для коррекции (отмены/замены) антибактериального препарата, разработаны методики преодоления НПР от их применения, позволяющие в ряде случаев продолжить терапию и достичь успеха при лечении больных с НТМЛ.

Обсуждение

Лечение больных с НТМЛ остается сложной проблемой во всем мире. Частота развития НПР при назначении комплексной АМТ достаточно высока, а типы и тяжесть НПР непредсказуемы. Поэтому при инициации курса АМТ у больных с НТМЛ трудно предопределить точную вероятность развития НПР. Однако, понимая высокий риск их возникновения, необходимо учитывать множество факторов (возраст, коморбидный фон, индекс массы тела, наличие поливалентной аллергии в анамнезе), которые в итоге будут определять сценарий терапевтической тактики. По нашим данным, НПР в условиях проводимой АМТ наблюдались у 41 (27,9%) пациента. Чаще других у пациентов определялись аллергические реакции – 24,9% случаев и НПР со стороны желудочно-кишечного тракта – 19,5% случаев. Наиболее опасными среди выявленных НПР являлись депрессия или элевация ST, удлинение интервала QT по данным ЭКГ, а также панцитопения. В результате отменить комплексную антибактериальную терапию пришлось 7 пациентам, что составило 5,3% среди всех больных, которым она иницирована. Полностью курс поликомпонентной АМТ завершено 124 (84,4%) больным с НТМЛ. Многофакторный анализ эффективности лечения пациентов НТМЛ продемонстрировал сопоставимые данные среди пациентов, принимающих комплексную АМТ и получающих только альтернативные методы лечения, что вызывает массу вопросов о целесообразности применения и возможностях изолированной этиотропной терапии НТМЛ. Эти результаты требуют дальнейшего исследования. Среди установленных нами факторов риска развития НПР при назначении

Таблица 5. Коррекция НПР и показания к отмене вызывающего их препарата**Table 5. Correction of ADR and indications for the abolition of the drug causing them**

НПР	Предотвращение НПР	Отмена препарата
Диспепсия	Ингибиторы протонной помпы, гастрокинетики	При стойких симптомах или их прогрессировании
Кардиотоксичность		При появлении изменений на ЭКГ
Артралгии	НПВС, замена антимикробного препарата внутри фармгруппы	При стойких симптомах или их прогрессировании
Гепатит	Гепатопротекторы при повышении трансаминаз в 2–3 раза	При повышении трансаминаз в 3 и более раза
Фотосенсибилизация	Исключить пребывание на солнце, заменить препарат внутри фармгруппы	
Ототоксичность		При появлении первых симптомов
Нефротоксичность	Увеличение потребления жидкости Контроль концентрации препарата в крови	При снижении СКФ на 50%
Электролитные нарушения		При стойких симптомах или их прогрессировании
Цитопении		При появлении первых симптомов
Миелосупрессия		
Гиперчувствительность	Антигистаминные, плазмаферез	При выраженных симптомах или их прогрессировании
Нейропатия	Витамины группы В, антиоксиданты, нейропротекторы, метаболические средства	При стойких симптомах или их прогрессировании
Неврит зрительного нерва		При появлении первых симптомов

Примечание. НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Таблица 6. Дозирование основных используемых препаратов и их коррекция в зависимости от клиренса креатинина**Table 6. Dosing of the main drugs used and their correction depending on creatinine clearance**

Препарат	Ежедневная доза	В зависимости от скорости клубочковой фильтрации
Азитромицин	250–500 мг/сут	250–500 мг с интервалами в соответствии с клиренсом креатинина
Моксифлоксацин	400 мг в день	
Рифампицин	10 мг/кг (450 мг или 600 мг) в день	
Амикацин (внутривенно)	10–15 мг/кг в день	Уменьшить дозу или увеличить интервал дозирования
Амикацин (внутримышечно)	250–500 мг в день	
Ципрофлоксацин	500–750 мг 2 раза в день	Снизить дозу на 50%, если клиренс креатинина <30 мл/мин
Кларитромицин	500 мг 2 раза в сутки	
Этамбутол	15 мг/кг в день	Увеличить интервал дозирования
Изониазид	5 мг/кг	
Линезолид	600 мг 1 или 2 раза в день	

Таблица 7. Сравнение аспектов эффективности терапии микобактериоза легких у пациентов с хорошей переносимостью АМТ, с НПР в условиях АМТ и при применении альтернативных методов лечения НТМЛ без АМТ**Table 7. Comparison of aspects of the effectiveness of the therapy of pulmonary mycobacteriosis in patients with good tolerance to AMT, with ADR in conditions of AMT and in the use of alternative methods of treating NTML without AMT**

Абс. (%)	Положительный клинический эффект	Положительная КТ ОГК-динамика	Конверсия мокроты
Пациенты на АМТ без НПР (n=90)	68 (75,6)	25 (27,8)	38 (42)
Пациенты на АМТ с НПР (n=41)	16 (39)	13 (31,7)	15 (36,6)
Пациенты без АМТ (n=16)	8 (50)	7 (43,8)	7 (43,8)

Примечание. КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

Таблица 8. Частота потенциальных рисков развития НПР поликомпонентной АМТ**Table 8. The frequency of potential risks of developing ADR in multicomponent AMT**

Фактор риска, абс. (%)	Пациенты с НПР в условиях АМТ (n=41)
Возраст >70 лет	7 (17,1)
ИМТ < 18,5 кг/м ²	10 (24,4)
Поливалентная аллергия	4 (9,8)
Сопутствующая патология ЖКТ	7 (17,1)
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания	8 (19,5)
Коморбидные состояния (>4 сопутствующих внелегочных заболеваний)	20 (48,8)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

поликомпонентной АМТ наиболее проблемным является коморбидный фон пациента, поэтому одной из основных задач эффективного лечения больных с НТМЛ нам представляется достижение компенсации сопутствующих заболеваний. Не менее важным аспектом терапии является использование патогенетических механизмов: ингаляционной терапии, кинезитерапии, лечебной физкультуры, нутритивной поддержки.

Заключение

Таким образом, успех лечения НТМЛ зависит от комплексного подхода к каждому конкретному пациенту, тща-

тельного анализа всех имеющихся проблемных вопросов и учета потенциальных рисков.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках темы НИР №122041100233-3, утвержденной в ФГБНУ ЦНИИТ.

Funding source. The study was conducted as a part of research project No. 122041100233-3, approved by the Central Research Institute of Tuberculosis.

Список сокращений

АМТ – антимикробная терапия
НПР – нежелательные побочные реакции
НТМБ – нетуберкулезные микобактерии
НТМЛ – нетуберкулезный микобактериоз легких

УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭКГ – электрокардиография
MAC – *Mycobacterium avium*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhou Y, Mu W, Zhang J, et al. Global prevalence of non-tuberculous mycobacteria in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis 2006–2021: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2022;12(8):e055672. DOI:10.1136/bmjopen-2021-055672
- Владими́рова Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С., и др. Нетуберкулезный микобактериоз легких – возможности диагностики в практике пульмонолога. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):26-31 [Vladimirova EB, Shmelev EI, Zaitseva AS, et al. Non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs – diagnostic possibilities in the practice of a pulmonologist. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):26-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000306
- Muñoz-Egea MC, Carrasco-Antón N, Esteban J. State-of-the-art treatment strategies for nontuberculous mycobacteria infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(8):969-81. DOI:10.1080/14656566.2020.1740205
- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020;56:2000535. DOI:10.1183/13993003.00535-2020
- Jenkins PA, Campbell I, Banks J, et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax*. 2008;7(63):627-34. DOI:10.1136/thx.2007.087999
- Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., и др. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(4):276-82 [Zimina VN, Degtjareva SJu, Beloborodova EN, et al. Mycobacterioses: the current state of the problem. *Klinicheskaia mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(4):276-82 (in Russian)].
- Kim JY, Kim NY, Jung HW, et al. Old age is associated with worse treatment outcome and frequent adverse drug reaction in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):269. DOI:10.1186/s12890-022-02063-2
- Kamii Y, Nagai H, Kawashima M, et al. Adverse reactions associated with long-term drug administration in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(12):1505-10. DOI:10.5588/ijtld.18.0171
- Ozawa T, Namkoong H, Takaya R, et al. Analysis of adverse drug events in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease using spontaneous reporting system. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):580. DOI:10.1186/s12879-022-07568-z
- WHO. International drug monitoring: the role of national centres. *Tech Rep Ser WHO*. 1972;498.
- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline Charles L. Daley1, 2, 26. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):905-13. DOI:10.1093/cid/ciaa1125

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2023